

(1) 按照专利合作条约所公布的国际申请

534602

(19) 世界知识产权组织
国际局(43) 国际公布日:
2004年5月27日(27.05.2004)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 2004/043972 A1(51) 国际分类号⁷: C07F 9/6561, A61K 31/675, A61P 31/12OFFICE); 中国北京市阜成门外大街2号万通新世界
广场8层, Beijing 100037 (CN).

(21) 国际申请号: PCT/CN2003/000949

(81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW

(22) 国际申请日: 2003年11月11日(11.11.2003)

(84) 指定国(地区): ARIPO专利(BW, GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(25) 申请语言: 中文

本国际公布:
— 包括国际检索报告。

(26) 公布语言: 中文

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期
PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。(30) 优先权:
02148923.8 2002年11月12日(12.11.2002) CN(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 天津市金士力
药物研究开发有限公司(TIANJIN KINSLY
PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国天
津市北辰区北辰高科技园辽河东路1号, Tianjin
300402 (CN).(72) 发明人; 及
(75) 发明人/申请人(仅对美国): 王国成(WANG,
Guocheng) [CN/CN]; 吕新波(LU, Xinbo) [CN/CN];
刘钦宣(LIU, Qinxuan) [CN/CN]; 汤宇(TANG, Yu)
[CN/CN]; 杨丽萍(YANG, Liping) [CN/CN]; 中国
天津市北辰区北辰高科技园辽河东路1号, Tianjin
300402 (CN).(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
(CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW

(54) Title: A NEW CRYSTAL FORM OF ADEFOVIR DIPIVOXIL AND ITS COMPOSITION

(54) 发明名称: 一种新的晶状埃地双酯及其组合物

(57) Abstract: A new crystal form of adefovir dipivoxil {9-[2-[[bis[(neovaleroxy)-methoxy] phosphinyl] methoxy] ethyl} adenine} and its composition, and the method to prepare the crystal.

(57) 摘要

本发明涉及一种化合物的新晶型及其组合物, 具体地说涉及一
种具有新的结晶形态的埃地双酯(即 9-[2-[双(新戊酰氧基)甲氧基]
氧膦基]甲氧基)乙基)腺嘌呤)及含有这种新晶型的组合物. 本发
明还公开了此种化合物新晶型的制备方法.

WO 2004/043972 A1

BEST AVAILABLE COPY

一种新的晶状埃地双酯及其组合物

技术领域

本发明涉及一种化合物的新晶型及其组合物，具体地说涉及一种具有新的结晶形态的埃地双酯(即9-[2-[双(新戊酰氧基)甲氧基]氧膦基]甲氧基)乙基)腺嘌呤)及含有这种新晶型的组合物。本发明还公开了此种化合物新晶型的制备方法。

背景技术

新一代的抗病毒药物埃地双酯，即9-[2-[双(新戊酰氧基)甲氧基]氧膦基]甲氧基]乙基]腺嘌呤(adefovir dipivoxil，以下简称“AD”)，是一种核苷酸逆转录酶抑制剂，在人体内对HIV和乙肝病毒均有抑制作用。有关AD抗病毒活性的描述，可参见Barditch-Crovo P等，*J Infect Dis*, 176(2):406, 1997年；Starrett等，*J Med Chem*, 37:1857-1864, 1994年。

自然界中，AD以无定形和结晶两种形式存在。专利申请(名称为：药用制剂，国际公布：W00035460A)中描述了含有碱性赋形剂的更为稳定的AD药物制剂，其中包括AD无水结晶和AD二水结晶。W09904774A描述了含有一种或多种晶状AD的组合物，其中AD包括具有不同熔点的几种晶状：(无水)结晶形、水合形、溶剂化形、盐结晶形。

众所周知，结晶药物的不同晶型具有不同的熔点、溶解度和密度。同时，结晶颗粒的流动性、弹性变形性以及制剂的溶出速率、稳定性和有效性等方面均可能存在不同程度的差异，例如吲哚拉新，其γ型稳定性差，但溶解性、生物利用度和药效方面均好于α和β型。另外，不同的晶型在一定条件下会相互转换，例如在湿法制粒

中使用溶剂可使少量药物溶解而在干燥过程中重结晶形成新的结晶，这对药物的溶出和制剂的均匀性都可能有影响，因此应选择其具有适宜加工稳定性和贮存稳定性的晶型。以胰岛素锌为例，稳定的溶解慢，亚稳定型溶解快，通过调节两者的比例可长、中或速效的混悬液制剂。因此，在制药工业中不一定采用最稳定的晶型，这要根据临床需求和生产的成本、周期及工艺等因素来确定。

发明内容

本发明人在对埃地双酯(AD)的研究中现已出人意料地发现了新的结晶形态的埃地双酯(AD)，这种AD的新结晶或晶型具有良好的溶解性、分散性和流动性，该AD结晶或晶型能使含有AD的组合物的制备和配置变得容易。

因此，本发明第一方面涉及埃地双酯的新结晶或新晶型，其特征在于：所述晶型粉末X-射线衍射以度 2θ 表示有如下峰：在约3.60和/或约7.28和/或约15.08和/或约17.24和/或约17.96和/或约20.12和/或约22.24有峰。

本发明再一方面涉及一种药物组合物，其包括埃地双酯及药用载体，其特征在于：所述埃地双酯具有下面粉末X-射线衍射数据：约3.60和/或约7.28和/或约15.08和/或约17.24和/或约17.96和/或约20.12和/或约22.24有峰。

本发明另一方面是，提供了AD新晶型的制备方法，其包括将已知方法或市购的AD结晶溶于有机溶剂，然后对所得有机溶液进行喷雾干燥。

本发明的再一方面的是，提供含有AD新结晶或晶型的组合物或混合物，其中AD新结晶或新晶型在组合物中占至少70重量%。

根据本发明，本发明的晶状AD具有适宜的熔点，经差示热分析

法(DSC)、红外吸收光谱(IR)、粉末X-Ray、熔点分析表明，本发明AD结晶是一种明显不同于现有晶状AD的无水结晶AD，其结晶的DSC图在约94.5℃有吸热峰(见图1)；熔点为94℃-95℃；其结晶粉末X-射线衍射图(见图2)中以度2θ表示的特征峰通常在约3.60，约7.28，约7.76，约12.32，约15.08，约16.28，约17.24，约17.96，约20.12，约21.40，约22.24有峰，典型图通常在约3.60和/或约7.28和/或约15.08和/或约17.24和/或约17.96和/或约20.12和/或约22.24有峰；其结晶的傅立叶红外光谱图(见图3)为通常在约3320 cm⁻¹，约3160 cm⁻¹，约2975 cm⁻¹，约2935 cm⁻¹，约1755 cm⁻¹，约1650 cm⁻¹，约1595 cm⁻¹，约1385 cm⁻¹，约1355 cm⁻¹，约1152cm⁻¹处有峰，其典型图谱通常在3320 cm⁻¹，约3160 cm⁻¹，约2975 cm⁻¹，约1755 cm⁻¹，约1650 cm⁻¹处有峰；其结晶放大的照片见图4。

本发明中作为原料使用的AD可按Starrett等在J Med. Chem., (1994) 19: 1857-1864中所述的方法制备和回收的AD及用甲醇(约4%)与二氯甲烷(约96%)的混合液从硅胶柱上洗脱下来并在减压下于约35℃旋转蒸发而回收得到的AD以非结晶(亦即无定形)形式沉淀出来。

根据本发明本发明人用公认的各种方法对本发明和新结晶或晶型的特性进行了表征，它们是X-射线衍射法(X-RD)和差示热分析法(DSC)。由结晶化合物得到的X-射线衍射图对于给定的结晶形态往往是特征性的。

另外的可用来鉴定结晶AD的诊断技术还有差示热分析法(DSC)，熔点测定和红外吸收光谱测定(IR)。DSC测定当结晶由于其晶体结构发生变化或晶体注融而吸收或释放热时的热转变温度。在连续的分析中，热转变温度和熔点典型地是在约2℃之内，通常在约1℃之

内。当我们说一个化合物具有一给定值的 DSC 峰或熔点时，这是指 DSC 峰或熔点在 2℃之内。

提供了一种辨别不同 AD 结晶形态的替代方法。不同的结晶形态可(至少是部分地)根据其不同的转变温度特性而加以识别。IR 测定由与分子中对应于光而很弱的基团相关的特定化学键引起的红外光吸收。DSC 和 IR 可由此而提供能用来描述 AD 结晶的理化信息。

本发明是通过下述步骤达到发明目的的：

- a. 将按已知方法得到的 AD 置于平底烧瓶中；
- b. 加入有机溶剂，超声溶解，形成含 AD 的有机溶液；
- c. 将 b) 中有机溶液进行喷雾干燥；
- d. 取出粉末，即得。

其中，步骤 b 中的有机溶剂选自无水乙醇、甲醇、丙酮、乙腈/二正丁基醚和二氯甲烷，优选为乙醇，一方面由于其毒性低，有机残留低，另一方面是 AD 在乙醇中溶解度大，制备过程中乙醇用量小；有机溶液的浓度为 100–300g/L，最优为 200g/L；步骤 c 中进口空气设置温度为 85–100℃，最优温度为 95℃；进口空气实际温度为 85–100℃，最优温度为 95℃；出口空气实际温度为 50–75℃，最优温度为 60℃；泵输出效率为 5%–15%，最优效率为 8%；抽气机输出效率为 70%–95%，最优效率为 85%；压缩机空气流速为 600L/L–800L/L，最优流速为 700L/L。

晶体是由原子(或离子、分子)在空间周期地排列构成的固体物质，有机药物的结晶基本上属于分子晶格。随着工艺条件的不同而产生不同的晶型。同一药物的不同晶型常引起药物在外观、溶解度、熔点、密度等理化性质以及药物溶出度、生物有效性等显著差异，从而影响药物稳定性、生物利用度等疗效的发挥—药物多晶型的研究已经成为新药开发和审批、药物的生产和质量控制以及新药剂型

确定前设计所不可缺少的重要组成部分。

本发明中所用术语喷雾干燥法(Spray drying)是指在高温的气流中，将药液或浸膏雾化成微细的液滴进行瞬间干燥的方法。其设备按照提供给喷头的动力不同，可分为离心喷雾干燥塔和压力喷雾干燥塔。

根据本发明，在本发明中作为原料使用的埃地双酯可是按文献中已知方法制备得到的或是市售的。

本发明的药物组合物包含有效治疗量的本发明的稳定晶状AD和可药用的载体或稀释剂。本发明药物组合物可经任何适于给药的途径方便地施用，例如，可经口服、局部、非肠道或吸入，优选经口服施用。通常，采用标准的制药技术，即可将晶状AD和常规药用载体制得本发明药物组合物。这些方法包括混合、制粒和压制。本领域技术人员熟知，可药用载体或稀释剂的形式和特性取决于与其混合的活性成分的量、给药途径和其他已知因素。以组合物总重量计中，活性物质AD的用量约为1-40%，优选用量为5-30%重量。所用的AD包含至少70%的本发明晶状AD。可以理解的是，本发明药物组合物也可任选包含一定量的无定形AD。

本发明晶状AD具有较高的亲脂性，口服后易于吸收，并可在体内迅速水解生成其母体化合物PMEA。目前，含有AD的制剂主要是溶液剂和片剂与胶囊剂。已有的研究表明，AD水混悬液的PMEA口服生物利用度不受药物溶解率的影响，因此AD的最适宜剂型应为胶囊或片剂。可将所述药物与适当的药用载体混合后，压制成固体剂量单位例如丸剂、片剂，或者加工成胶囊剂。在剂量单位例如片剂的制造中，可以考虑采用常规添加剂例如填充剂、着色剂、粘合剂等。通常，本发明剂型中晶状AD的含量在治疗艾滋病抗病毒剂量约为100-400mg/剂量单位，优选为100-200mg/剂量单位，本发明剂型中

晶状AD的含量在治疗乙肝等抗病毒剂量约为1-80 mg/剂量单位，优选为5-20mg/剂量单位。

在此所用的药用载体是可与组合物联用给药的各种有机或无机载体，例如：用于固体制剂的赋形剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂；也可使用药用添加剂例如着色剂和甜味剂。

优选的示例赋形剂包括：乳糖、糖、D-甘露醇、D-山梨醇、淀粉、 α -淀粉、糊精、结晶纤维素、低取代的羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、阿拉伯胶、糊精、支链淀粉、轻质无水硅酸、合成硅酸铝、硅酸铝镁等。

优选的示例润滑剂包括：硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石粉、硅胶等。

优选的示例粘合剂包括： α -淀粉、蔗糖、明胶、阿拉伯胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、结晶纤维素、糖、D-甘露醇、海藻糖、糊精、支链淀粉、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、吡咯烷酮等。

优选的示例崩解剂包括：乳糖、糖、淀粉、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、氨基甲酸酯、羧甲基淀粉钠、轻质无水硅酸、低取代的羟丙基纤维素等。

优选的示例着色剂包括：水溶性食用枸橼黄(tar)染料(食用染料例如食用红No. 2 和 No. 3, 食用黄No. 4 和 No. 5, 食用蓝No. 1 和 No. 2)；水不溶性色淀染料(例如上述水溶性食用枸橼黄染料的铝盐)；天然染料(例如 β -胡萝卜素、叶绿素、铁丹)等。

优选的示例甜味剂包括：糖精钠、甘草次酸二钾、阿司帕坦、甜菊等。

附图说明

- 图 1 AD 新晶型的 DSC 图;
- 图 2 AD 新晶型的 X-射线衍射图;
- 图 3AD 新晶型的傅立叶红外光谱图;
- 图 4 AD 新结晶放大的照片。

实验例 不同晶型埃地双酯在猴体内的血药浓度动力学研究

本实验进行了猴口服吸收试验，考察了天津金士力药物研究开发有限公司研制的新晶型的埃地双酯与国外采用的 I 型晶型的埃地双酯在动物内的吸收情况，为新晶型药物的应用提供了临床参考。

1. 材料

1. 1 试剂

甲醇： CR， 批号 020302101， 天津市四友生物医学技术有限公司产品；

去离子水： 天津半导体研究所；

H₃PO₄： AR， 天津化学试剂二厂；

B_r： 化学试剂二厂；

三氯乙酸： 如皋市化学试剂厂。

1. 2 仪器

NL-200TPA 分析天平： 日本岛津公司；

TGL-16B 高速台式离心机： 上海安亭科学仪器厂；

HPLC： WATERS515 泵； 717 自动进样器； Spectra 紫外检测器；

ANASTAR 色谱数据工作站；

涡旋混和器： XW-80A 型， 上海精科实业有限公司。

1. 3 试验药品

新晶型埃地双酯片， 批号： 020320， 白色片， 每片含阿德福韦 10mg， 天津金士力药物研究开发有限公司提供。

第 I 晶型埃地双酯片，批号：020225，白色片，每片含阿德福韦 10mg，由天津金士力药物研究开发有限公司提供。

阿德福韦 (PMEA)：为测定标准，由天津金士力药物研究开发有限公司提供。

1. 4 动物

猕猴，体重 5-8kg。由协尔动物保健科技(北京)有限公司提供。

驯养繁殖许可证：京发驯繁(2001—03)号，批准文件编号：京林发(保)[2001]83 号，批准机关：北京市林业局。

2. 测定方法：

埃地双酯为阿德福韦的前体药物，形成双特戊酰氧甲酯是为了增加阿德福韦口服给药的生物利用度，埃地双酯在体内迅速代谢成阿德福韦 (PMEA)，血中几乎无法检测到埃地双酯的浓度，故测定 PMEA 的浓度。

a. 色谱条件

流动相：0.2%H₃PO₄:甲醇：B_r=97: 3: 0.5 脱气后经 0.45 μ 微孔滤膜滤过。

流速：1.0ml/min.

固定相：C₁₈柱，4.6 ×250mm，5 μ 球形填料，天津市天和色谱公司，柱温 18-22℃

检测：UV 检测 λ=260nm，0.01AUFS。

进样量：30 μ L.

b. 血样处理测定

处理：取一定体积的血清，加入等体积的 10%三氯乙酸，充分振摇后，沉淀蛋白 30 分钟以上，以 10000rpm 离心 2 分钟，分离沉淀，取上清液 30 μ L 进样。

标准曲线：于 0.475ml 空白猴血清中加入不同浓度的 PMEA 对照

品溶液 25 μ L，得到 PEMA 终浓度为 0, 20, 50, 100, 200, 500 1000 和 2000ng/ml 的标准血清样品，复管操作，加等体积的 10% 三氯乙酸同上法沉淀蛋白后，取上清液 30 μ L 进样测定。

回收率：于 0.475ml 空白血清中加入不同浓度的 PMEA 对照晶溶液 25 μ L，得到 PEMA 终浓度为 100、500 和 2000ng/ml 的标准血清样品，每个浓度重复 5 个样品，同上法沉淀蛋白后取上清液 30 μ L 进样测定。与未经处理的样品比较计算绝对回收率。

日内差和日间差：同回收率测定方法配制和处理 100、500 和 2000ng/ml 的标准血清样品，日内测定 6 次，结果计算日内差，2 份样品连续 4 天测定，计算日间差。

3. 血药浓度的测定

动物驱虫后 1 周开始试验。8 只猴分成 2 组，每组 4 只，禁食 12 小时，分别口服 20mg/kg 新晶型埃地双酯或第 I 晶型埃地双酯。同时饮用 200ml 水，药后 2 小时食用定量的食物，于药前和药后 10、20、30、45 分钟和 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 小时自肘静脉采 2.0ml 全血，分离血清，冷冻保存至测定。间隔 2 周，交叉给药，重复上述试验。处理测定方法同上。

4. 结果及数据处理

以不同时间点的血药浓度计算药代参数，达峰时间 (Tpeak) 和峰浓度 (Cmax) 以实测值计算，末相消除速率 (Ke) 以末相对数血药浓度时间曲线的直线部分拟合末相消除半衰期 (T1/2) 以 0.693 除 Ke 计算，表观分布容积 (Vd)=剂量 / (AUC*Ke)，AUC_{0-t}，以梯形法计算，总清除率 (CL)=剂量 / AUC。

2 种晶型间的数据比较：Cmax、Ke、T1/2、AUC_{0-t}，以 T 检验进行统计处理，Tpeak 以非参数法进行统计处理。以 Cmax 和 AUC_{0-t}，进行等效性比较，采用双单侧 T 检验进行统计处理。

4.1 方法学结果:

a. 标准曲线

阿德福韦保留时间为 12min 左右，以测得的各标准血清样品的阿得福韦的峰面积对其浓度(0-2000ng/ml)作回归，所得数据见下表 1。

表 1 阿德福韦血清标准曲线

	20	50	100	200	500	1000	2000
1	660	1291	2643	5333	11148	23729	47287
2	671	1385	2499	5056	11271	21994	48006
平均	665.5	1338	2571	5194.5	11209.5	22861.5	47646.5

$C=0.04242 A-2.0315$ ($r=0.9996$)；C：含量(ng/ml)；A：峰面积；检测灵敏度为 20ng/ml。

b. 回收率

100, 500 和 2000ng/ml 的三个浓度的标准血清样品各 5 个复管，经三氯醋酸沉淀蛋白后测得的峰面积与同浓度的标准浓度的标准样品水溶液测得的峰面积相比所得的绝对值回收率分别为 91.9, 93.9 和 96.7%，平均回收率为 $94.2 \pm 2.4\%$ 。

c. 日内变异系数和日间变异系数

阿德福韦日内测定的准确性和重现性较好，处理后的血样上清液比较稳定，3 天内阿德福韦浓度几乎没有变化，变异系数均在 10% 以内。

4.2 血药浓度测定及药代参数的拟合

8 只猕猴，分为新晶型、第一晶型两组，随机交叉给药，药后测定不同时间血清中阿德福韦浓度，结果表明各时间点两种晶型药物的血药浓度接近（见表 2）。猴口服阿德福韦后，根据阿德福韦血药浓度-时间曲线计算的药代动力学参数见表 3。

表 2-1 猴口服新晶型阿德福韦后各时间点的血清阿德福韦浓度

序号	经时血药浓度(ng/ml)										
	0.167h	0.333h	0.5h	0.75h	1h	2h	4h	6h	8h	12	24h
1	53.2	154.1	448.9	195.6	132.7	117.7	85.0	85.9	79.0	59.4	41.6
2	60.0	176.3	529.4	393.7	134.1	105.3	77.2	57.3	55.6	80.5	59.4
3	76.9	270.7	389.5	55.0	273.4	260.3	191.0	145.3	119.2	72.2	19.2
4	51.8	186.7	952.4	507.6	260.3	221.6	205.1	177.0	158.9	112.6	99.3
5	105.0	258.5	403.1	306.8	231.8	196.1	140.9	114.5	96.9	82.1	76.3
6	103.9	248.8	398.3	538.7	374.7	255.0	184.8	95.2	112.0	46.1	28.3
7	78.3	190.1	541.8	360.6	269.4	241.4	198.9	141.2	89.4	64.5	53.1
8	64.9	125.9	396.0	278.8	233.5	196.1	175.8	141.3	110.7	44.8	36.6
平均	74.3	201.4	507.4	392.0	238.8	199.3	157.3	119.7	102.7	70.3	51.7
标准差	19.6	49.0	177.5	123.1	73.6	55.5	47.6	36.3	28.7	20.7	24.7

表 2-2 猴口服第一晶型阿德福韦后各时间点的血清阿德福韦浓度

序号	经时血药浓度(ng/ml)										
	0.167h	0.333h	0.5h	0.75h	1h	2h	4h	6h	8h	12	24h
1	100.6	299.7	915.4	383.9	328.2	280.1	248.5	207.3	144.3	86.9	61.6
2	84.8	194.0	432.2	319.0	294.4	264.7	233.8	171.6	163.7	12.97	53.8
3	67.2	196.7	376.4	412.3	306.9	278.2	129.9	139.3	118.4	57.8	22.1
4	66.6	148.0	397.9	305.2	196.6	161.3	89.3	102.0	82.9	70.1	36.8
5	90.1	225.0	402.2	257.2	226.4	132.9	134.1	105.2	93.8	72.6	56.6
6	79.8	239.8	758.4	372.3	322.7	204.2	168.7	136.5	120.4	76.2	38.6
7	64.1	208.2	366.2	255.0	202.8	201.8	154.8	81.6	77.4	70.8	51.1
8	62.6	371.8	698.1	502.1	403.2	320.5	261.0	231.1	132.9	124.1	33.5
平均	77.0	235.4	546.7	350.9	285.2	230.5	177.5	146.8	116.7	86.0	44.3
标准差	14.0	70.1	218.3	83.9	71.6	65.3	62.9	52.8	30.4	26.5	13.5

表 3 猴服用埃地双酯后血清中阿德福韦的浓度时间曲线计算的药代动力参数

组别	序号	Tpeak h	Cmax ng/ml	Ke 1/h	T1/2 h	Vd L	AUC _{0-t} ng·h/ml	CL ml/h
新晶型	1	0.50	448.9	0.043	16.0	265.9	1735.9	11521.7
	2	0.50	529.4	0.046	14.9	224.6	1921.2	10410.0
	3	0.75	555.0	0.117	5.9	67.1	2556.8	7822.3
	4	0.50	403.1	0.037	18.4	147.5	3593.4	5565.7
	5	0.50	403.1	0.037	18.8	211.8	2567.8	7788.8
	6	0.75	538.7	0.097	7.2	89.1	2318.3	8627.0
	7	0.50	541.8	0.068	10.2	115.1	2554.7	7828.6
	8	0.50	396.3	0.082	8.4	112.4	2162.8	9247.2
平均		0.56	545.7	0.066	12.5	154.2	2426.4	8601.4
标准差		0.12	176.4	0.030	5.2	71.6	564.3	1824.3
第晶型	1	0.5	402.2	0.072	9.6	125.6	2214.1	9033.0
	2	0.5	785.4	0.071	9.8	107.3	2624.4	7620.7
	3	0.75	366.2	0.107	6.5	85.8	2188.0	9140.8
	4	0.5	698.1	0.058	12.0	95.0	3647.5	5483.3
	5	0.5	915.4	0.041	17.0	145.1	3379.4	5918.1
	6	0.5	432.2	0.076	9.2	76.6	3452.3	5793.2
	7	0.5	412.3	0.054	12.8	158.8	2317.8	8628.9
	8	0.5	397.9	0.102	6.8	99.9	1967.0	10167.8
平均		0.53	551.21	0.072	10.5	117.0	2723.8	7723.2
标准差		0.09	214.62	0.023	3.4	45.6	666.3	1794.1

注：对应的参数的组间比较，差异均无统计学意义。

结果表明，猴口服给药两种不同晶型的埃地双酯(20mg/kg)后，

以测得的血中阿德福韦的浓度时间曲线计算，两种不同晶型的阿德福韦平均达峰时间为：0.56 和 0.53 小时，平均峰浓度分别为 545.69 和 551.21ng/ml，平均消除半衰期分别为 12.5 和 10.5 小时，平均 AUC_{0-t} 分别为 2426.37 和 2723.82ng.h/ml，平均表观分布容积：19.74 和 17.50L，平均总清除率为：8601.41 和 7723.21L/h，药代动力学参数差异不具有统计学意义。

4.3 统计分析

以 C_{max} 和 AUC_{0-t} 为指标比较两种晶型间的吸收差异，结果见表 4。

表 4-1 埃地双酯新晶型相对于第一种晶型的阿德福韦生物利用度的结果

新晶型	AUC _{0-t} (ng.h/ml)		生物利用度		C _{max} (ng/ml)
	第一晶型	(%)	新晶型	第一晶型	
1735.9	2214.1	0.78	448.8	402.2	
1921.2	2624.4	0.73	529.4	785.4	
2556.8	2188.0	1.17	555.0	366.2	
3593.4	3647.5	0.99	952.4	689.1	
2567.8	3379.4	0.76	403.1	915.4	
2318.3	3452.3	0.67	538.7	432.2	
2554.7	2317.8	1.10	541.8	412.3	
2162.8	1967.0	1.10	396.2	397.9	
2426	2724	0.91	545.7	551.21	
564	666	0.20	176.4	214.62	

表 4-2 埃地双酯两种晶型间阿德福韦生物利用度的方差分析结果

	平方和	自由度	均方差	F	P
总方差	5690686.9	15			
周期	26099.3	1	26099.29	0.15	0.72
制剂	353906.7	1	353906.67	1.98	0.21
个体	4239970.1	7	605710.01	3.39	0.08
总误差	1070710.9	6	178451.82		

表 4-3 埃地双酯两种晶型间阿德福韦峰浓度的方差分析结果

	平方和	自由度	均方差	F	P
总方差	540406.6	15			
周期	16362.5	1	16362.50	0.28	0.61
制剂	122.1	1	122.15	0.002	0.96
个体	179219.1	7	25602.73	0.45	0.84
总误差	344702.9	6	57150.48		

结论：猴口服给药两种不同晶型的埃地双酯(20mg/kg)片后，测定血中阿德福韦的浓度，两种不同晶型的阿德福韦平均达峰时间、峰浓度、消除半衰期、 AUC_{0-t} 等结果基本一致，经统计学分析表明，两种晶型口服后阿德福韦的峰浓度和 AUC_{0-t} 的差异不具有统计学意义。

具体实施方式

以下实施例旨在进一步说明本发明，并不对本发明加以限制。

实施例1 制备晶状AD

按*J Med Chem*, 37:1857-1864, 1994年Starrett等描述的代表性方法制备AD, 应用喷雾干燥法制备新的结晶AD, 步骤为：

- a. 将按上述已知方法制备的约 20g AD, 置于 150ml 的平底烧瓶中;
- b. 加入 100ml 无水乙醇, 超声溶解, 配制成 200g/L 的溶液;
- c. 将上述 AD 的乙醇溶液进行喷雾干燥;
- d. 取出粉末, 经 HPLC 分析, 纯度为 99. 2%.

喷雾干燥条件: 进口空气设置温度为 95℃; 进口空气实际温度为 95℃; 出口空气实际温度为 60℃; 泵输出效率为 8%; 抽气机输出效率为 85%; 压缩机空气流速为 700L/L.

谱图验证: 上述方法得到的结晶AD, DSC图在约94.5℃有吸热峰; 其结晶粉末X-射线衍射图中以度 2θ 表示的特征峰在约3.60, 约7.28, 约7.76, 约12.32, 约15.08, 约16.28, 约17.24, 约17.96, 约20.12, 约21.40, 约22.24有峰; 其结晶的傅立叶红外光谱图在约 3320 cm^{-1} , 约 3160 cm^{-1} , 约 2975 cm^{-1} , 约 2935 cm^{-1} , 约 1755 cm^{-1} , 约 1650 cm^{-1} , 约 1595 cm^{-1} , 约 1385 cm^{-1} , 约 1355 cm^{-1} , 约 1152 cm^{-1} 处有峰。

实施例2 制备晶状AD

按*J Med Chem*, 37:1857-1864, 1994年Starrett等描述的代表性方法制备AD, 应用喷雾干燥法制备新的结晶AD, 步骤为:

- a. 将按上述已知方法制备的约 10g AD, 置于 150ml 的平底烧瓶中;
- b. 加入 100ml 乙腈/二正丁基醚, 超声溶解, 配制成 100g/L 的溶液;
- c. 将上述有机溶液进行喷雾干燥;
- d. 取出粉末, 经 HPLC 分析, 纯度为 99. 0%.

喷雾干燥条件: 进口空气设置温度为 85℃; 进口空气实际温度为

85℃；出口空气实际温度为50℃；泵输出效率为5%；抽气机输出效率为70%；压缩机空气流速为600L/L。

谱图验证：上述方法得到的新的结晶AD，DSC图在约94.5℃有吸热峰；其结晶粉末X-射线衍射图中以度 2θ 表示的特征峰在约3.60，约7.28，约7.76，约12.32，约15.08，约16.28，约17.24，约17.96，约20.12，约21.40，约22.24有峰；其结晶的傅立叶红外光谱图在约 3320 cm^{-1} ，约 3160 cm^{-1} ，约 2975 cm^{-1} ，约 2935 cm^{-1} ，约 1755 cm^{-1} ，约 1650 cm^{-1} ，约 1595 cm^{-1} ，约 1385 cm^{-1} ，约 1355 cm^{-1} ，约 1152 cm^{-1} 处有峰。

实施例3 制备晶状AD

按*J Med Chem*, 37:1857-1864, 1994年Starrett等描述的代表性方法制备AD，应用喷雾干燥法制备新的结晶AD，步骤为：

- a. 将按上述已知方法制备的约30g AD，置于150ml的平底烧瓶中；
- b. 加入100ml二氯甲烷，超声溶解，配制成300g/L的溶液；
- c. 将上述有机溶液进行喷雾干燥；
- d. 取出粉末，经HPLC分析，纯度为95.0%。

喷雾干燥条件：进口空气设置温度为100℃；进口空气实际温度为100℃；出口空气实际温度为75℃；泵输出效率为15%；抽气机输出效率为80%；压缩机空气流速为800L/L。

谱图验证：上述方法得到的新的结晶AD，DSC图在约94.5℃有吸热峰；其结晶粉末X-射线衍射图中以度 2θ 表示的特征峰在约3.60，约7.28，约7.76，约12.32，约15.08，约16.28，约17.24，约17.96，约20.12，约21.40，约22.24有峰；其结晶的傅立叶红外光谱图在约 3320 cm^{-1} ，约 3160 cm^{-1} ，约 2975 cm^{-1} ，约 2935 cm^{-1} ，约 1755 cm^{-1} ，约 1650 cm^{-1} ，约 1595 cm^{-1} ，约 1385 cm^{-1} ，约 1355 cm^{-1} ，约 1152 cm^{-1} 处有峰。

处有峰。

实施例4 制备晶状AD

按*J Med Chem*, 37:1857-1864, 1994年Starrett等描述的代表性方法制备AD, 应用喷雾干燥法制备新的结晶AD, 步骤为:

- a. 将按上述已知方法制备的约25g AD, 置于150ml的平底烧瓶中;
- b. 加入100ml丙酮, 超声溶解, 配制成250g/L的溶液;
- c. 将上述有机溶液进行喷雾干燥;
- d. 取出粉末, 经HPLC分析, 纯度为98.0%.

喷雾干燥条件: 进口空气设置温度为90℃; 进口空气实际温度为87℃; 出口空气实际温度为65℃; 泵输出效率为12%; 抽气机输出效率为78%; 压缩机空气流速为700L/L.

谱图验证: 上述方法得到的新的结晶AD, DSC图在约94.5℃有吸热峰; 其结晶粉末X-射线衍射图中以度 2θ 表示的特征峰在约3.60, 约7.28, 约7.76, 约12.32, 约15.08, 约16.28, 约17.24, 约17.96, 约20.12, 约21.40, 约22.24有峰; 其结晶的傅立叶红外光谱图在约3320 cm^{-1} , 约3160 cm^{-1} , 约2975 cm^{-1} , 约2935 cm^{-1} , 约1755 cm^{-1} , 约1650 cm^{-1} , 约1595 cm^{-1} , 约1385 cm^{-1} , 约1355 cm^{-1} , 约1152 cm^{-1} 处有峰。

实施例5 制备晶状AD

按*J Med Chem*, 37:1857-1864, 1994年Starrett等描述的代表性方法制备AD, 应用喷雾干燥法制备新的结晶AD, 步骤为:

- a. 将按上述已知方法制备的约18g AD, 置于150ml的平底烧瓶中;
- b. 加入100ml甲醇, 超声溶解, 配制成180g/L的溶液;
- c. 将上述有机溶液进行喷雾干燥;

d. 取出粉末，经HPLC分析，纯度为99.0%。

喷雾干燥条件：进口空气设置温度为88℃；进口空气实际温度为85℃；出口空气实际温度为68℃；泵输出效率为9%；抽气机输出效率为90%；压缩机空气流速为680L/L。

谱图验证：上述方法得到的新的结晶AD，DSC图在约94.5℃有吸热峰；其结晶粉末X-射线衍射图中以度 2θ 表示的特征峰在约3.60，约7.28，约7.76，约12.32，约15.08，约16.28，约17.24，约17.96，约20.12，约21.40，约22.24有峰；其结晶的傅立叶红外光谱图在约 3320 cm^{-1} ，约 3160 cm^{-1} ，约 2975 cm^{-1} ，约 2935 cm^{-1} ，约 1755 cm^{-1} ，约 1650 cm^{-1} ，约 1595 cm^{-1} ，约 1385 cm^{-1} ，约 1355 cm^{-1} ，约 1152 cm^{-1} 处有峰。

实施例6 含晶状AD的片剂

按下述处方将实施例1制得的晶状AD配制成每片含10mg AD的片剂。

组份：	量
结晶AD	10mg
乳糖	65mg
预胶化淀粉	25mg
交联羧甲基纤维素钠	3mg
微粉硅胶	0.25mg
硬脂酸镁	0.30mg

将结晶AD、乳糖、预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠分别过65目筛备用。按处方量称量埃地双酯，按等量递加法与其他辅料混合均匀，过65目筛3次；测休止角，小于30°；测含量，定片重；将该粉末用6.5mm平斜冲头直接压片。

实施例7 含晶状AD的胶囊剂

按下述处方将实施例1制得的晶状AD配制成每个胶囊含10mg AD的片剂。

组份:	量
结晶AD	10mg
乳糖	135mg
预胶化淀粉	25mg
交联羧甲基纤维素钠	3mg
微粉硅胶	0.25mg
硬脂酸镁	0.30mg

将结晶AD、乳糖、预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠分别过65目筛备用。按处方量称量埃地双酯，按等量递加法与其他辅料混合均匀，过65目筛3次；测休止角，小于30°；测含量，定装量；将该粉末装3号胶囊。

权 利 要 求

1. 一种埃地双酯结晶，其特征在于其结晶粉末 X-射线衍射图中使用 Cu 靶辐射，以度 2θ 表示的特征峰通常在约 3.60 和/或约 7.28 和/或约 15.08 和/或约 17.24 和/或约 17.96 和/或约 20.12 和/或约 22.24 有峰。
2. 如权利要求 1 的埃地双酯结晶，其特征在于其结晶的 DSC 图在约 94.5°C 有吸热峰。
3. 如权利要求 1 的埃地双酯结晶，其特征在于其结晶熔点为 94–95°C。
4. 如权利要求 1 的埃地双酯结晶，其特征在于其结晶的傅立叶红外光谱图通常在 3320 cm^{-1} , 约 3160 cm^{-1} , 约 2975 cm^{-1} , 约 1755 cm^{-1} , 约 1650 cm^{-1} 处有峰。
5. 药物组合物，其包括权利要求 1–4 任一要求的埃地环酯及一种或多种药用整体或赋形剂。
6. 如权利要求 5 的药物组合物，其特征在于埃地双酯的含量为 100–400mg/剂量单位。
7. 如权利要求 6 的药物组合物，其特征在于埃地双酯的含量为 1–80 mg/剂量单位。
8. 一种制备权利要求 1–4 之一中所述的埃地双酯结晶的方法，包括如下步骤：
 - e. 将埃地双酯置于平底烧瓶中；
 - f. 往烧品中加入有机溶剂，超声溶解，配制成一定浓度的溶液；和
 - g. 将上述有机溶液进行喷雾干燥。
9. 如权利要求 8 所述的制备方法，其特征在于步骤 b 中的有机

溶剂选自无水乙醇、甲醇、丙酮、乙腈/二正丁基醚和二氯甲烷；AD在有机溶液的浓度为100-300g/L；步骤c中进口空气设置温度为85-100℃；进口空气实际温度为85-100℃；出口空气实际温度为50-75℃；泵输出效率为5%-15%；抽气机输出效率为70%-95%；压缩机空气流速为600L/L-800L/L。

10. 如权利要求8或9所述的制备方法，其特征在于步骤b中的有机溶剂为乙醇；有机溶液的浓度为最优为200g/L；步骤c中进口空气设置温度为95℃；进口空气实际温度为95℃；出口空气实际温度为60℃；泵输出效率为8%；抽气机输出效率为85%；压缩机空气流速为700L/L。

Fig. 1

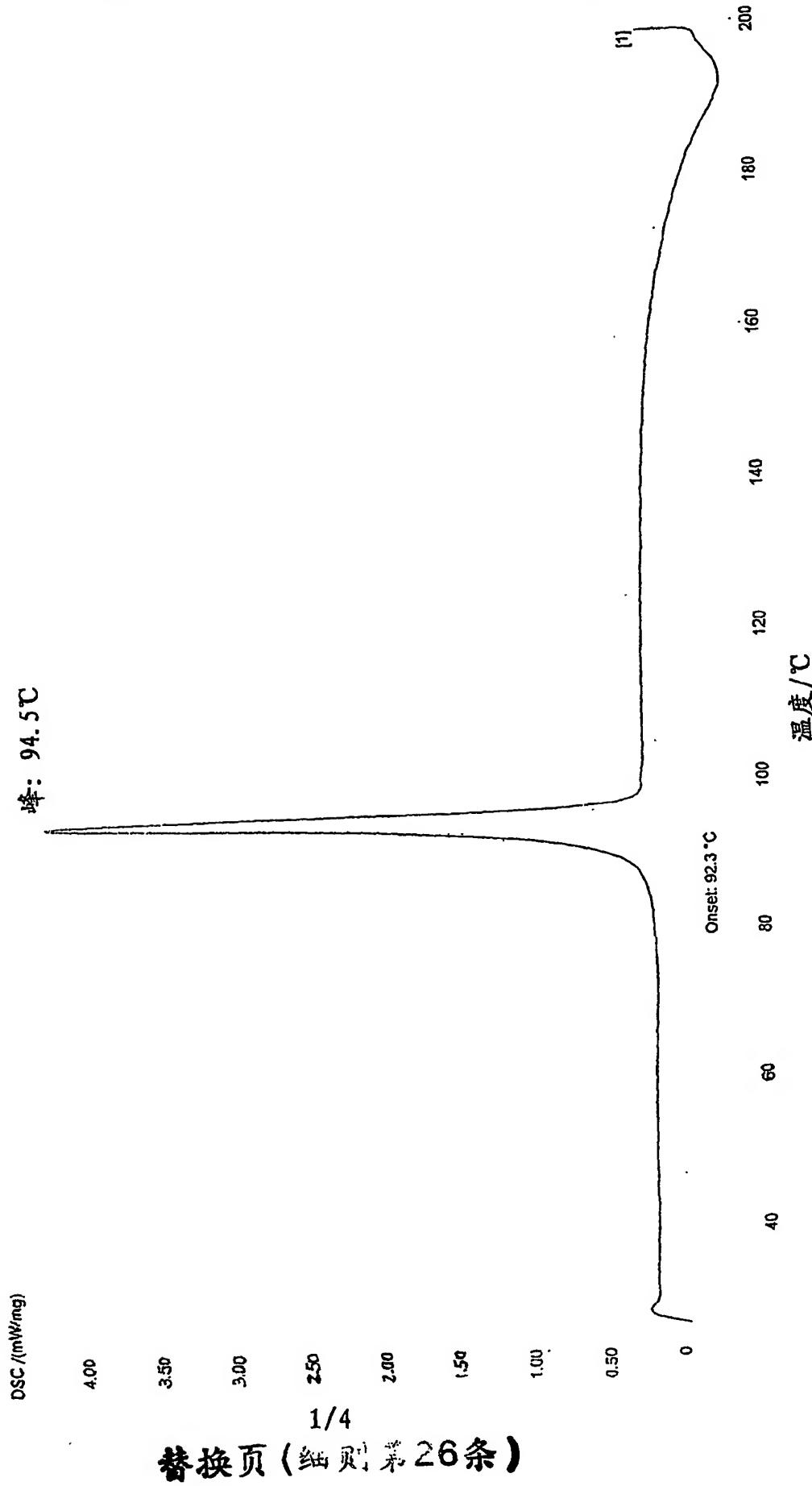
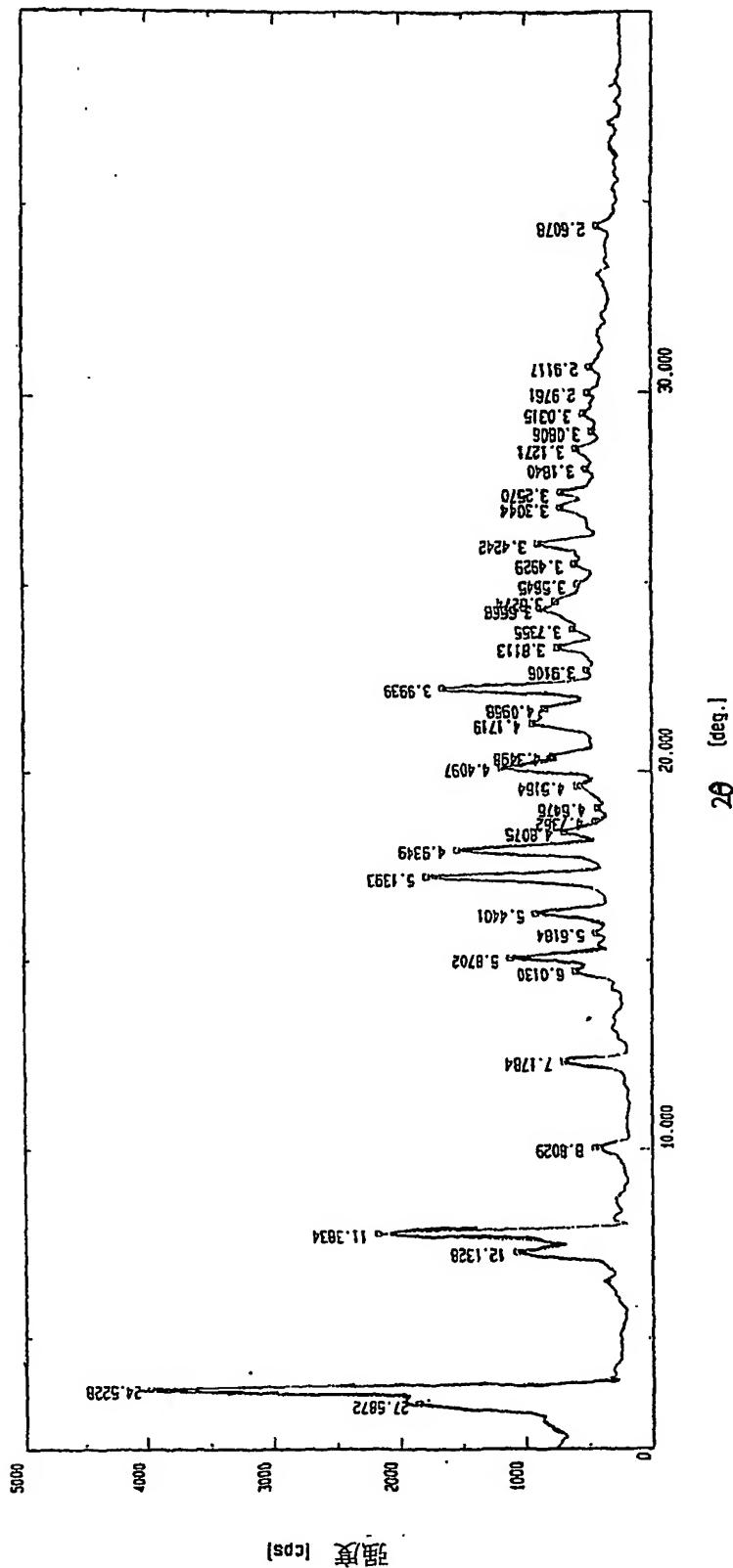


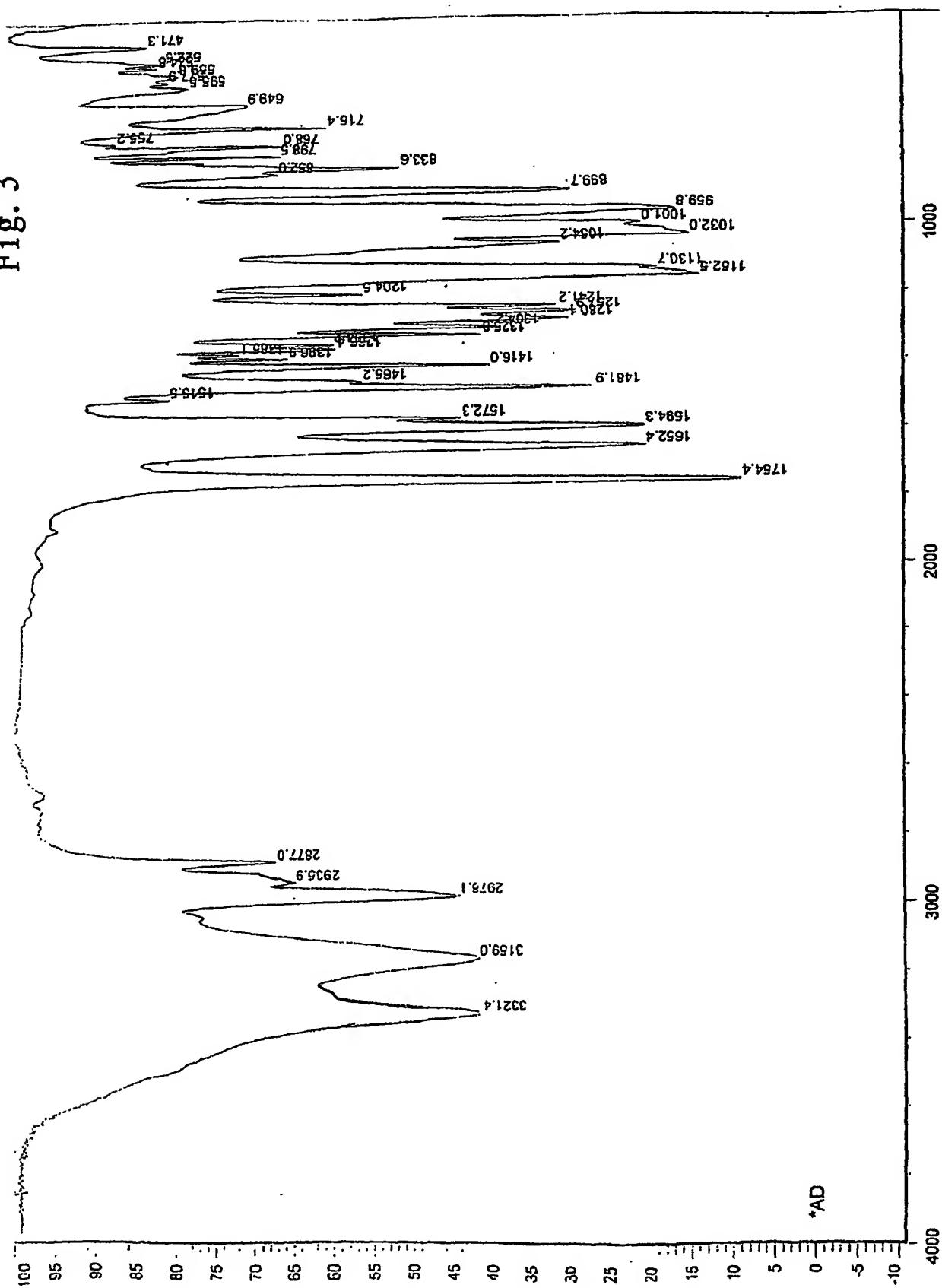
Fig. 2



2/4

替换页(细则第26条)

Fig. 3



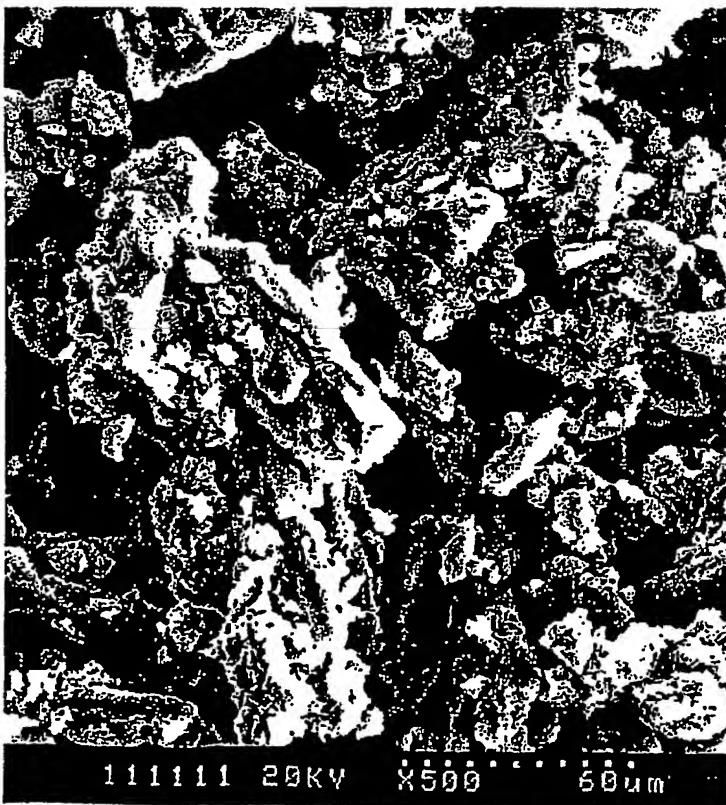
3/4

替换页(细则第26条)

Fig. 4



111111 20KV X150 200μm



111111 20KV X500 50μm

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN03/00949

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷ C07F9/6561 ; A61K31/675; A61P31/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁷ C07F, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

CPRS, CA, MEDLINE

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, PAJ adefovir dipivoxil, bis-pom PMEA,

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN, A, 1425673 (BOERDA BIOLOG TECHNOLOGY DEV C (CN)) 25 Jun. 2003 (25. 06. 2003) The wholl document.	1-10
PX	CN, A, 1421451 (SHANGHAI RUIGUANG BIOCHEMICAL et al.(CN)) 04 Jun. 2003 (04. 06. 2003) The wholl document.	1-10
PX	CN, A, 1421449 (SHANGHAI RUIGUANG BIOCHEMICAL et al. (CN)) 04 Jun. 2003 (04. 06. 2003) The wholl document.	1-10
PX	CN, A, 1435420 (TIANJIN PHARMACEUTI(CN)) 13 Aug. 2003 (13.08.2003) The wholl document.	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
- “L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09. Apr. 2004 (09.04.2004)

Date of mailing of the international search report

15 · APR 2004 (15 · 04 · 2004)

Name and mailing address of the ISA/CN
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,
100088 Beijing, China
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Telephone No. 86-10-62085253



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN03/00949

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN, A, 1396170 (ZHENGDIA TIANQING PHARM CO LTD JIANGSU (CN)) 12 Feb. 2003 (12.02.03) The whole document.	1-10
X	CN, A, 1330547 (GILEAD SCI INC (US)) 09 Jan. 2002 (09.01.2002) Description page 3 – page 6 line 15, page 17 line 9 – page 25 line 10, examples 1,10; claims.	1-10
X	WO, A, 9904774 (GILEAD SCIENCES INC et al. (US)) 4 Feb. 1999 (04.02.1999) The whole document.	1-10
A	CN, A, 1374314 (SHANGHAI ZHONGXIA CHEM CO LTD (CN)) 16 Oct. 2002 (16.10.2002) The whole document.	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN03/00949

Patent document cited search report	Publication date	Patent family members		Publication date
CN1330547 A	09-01-2002	WO	0035460 A	22-06-2000
		EP	1140114 A	10-10-2001
		AU	2361300 A	03-07-2000
		CA	2355239 A	22-06-2000
		BR	9916820 A	30-10-2001
		JP	2002532429T T	02-10-2002
		TR	200101746T T	21-12-2001
WO 9904774 A	04-02-1999	ZA	9806614 A	27-01-1999
		AU	8660998 A	16-02-1999
		CN	1251592 T	26-04-2000
		EP	0996430 AB	03-05-2000
		TR	200000224T T	21-07-2000
		BR	9811552 A	29-08-2000
		JP	2001512712T T	28-08-2001
		US	2002045599 A	18-04-2002
		CN	1347695 A	08-05-2002
		AU	747163 B	09-05-2002
		TR	200200117T T	21-06-2002
		US	6451340 B	17-09-2002
		TR	200200137T T	23-09-2002
		EP	1256585 A	13-11-2002
		EP	1256584 A	13-11-2002
		AT	228357T T	15-12-2002
		DE	69809749D D	09-01-2003
		DK	996430T T	10-03-2003
		PT	996430T T	31-03-2003
		SI	996430T T	30-04-2003

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN03/00949

A. 主题的分类IPC⁷ C07F9/6561 ; A61K31/675; A61P31/12

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

IPC⁷ C07F, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

CPRS,CA,MEDLINE

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

WPI,EPODOC,PAJ

adefovir dipivoxil , bis-pom PMEA, 埃地双酯, 阿特福韦, 阿德福韦, 爱德双酯

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
PX	CN, A, 1425673 (北京博尔达生物技术开发有限公司) 2003 年 6 月 25 日 (25. 06. 2003) 全文	1-10
PX	CN, A, 1421451 (上海瑞广生化科技开发有限公司等) 2003 年 6 月 4 日 (04. 06. 2003) 全文	1-10
PX	CN, A, 1421449 (上海瑞广生化科技开发有限公司等) 2003 年 6 月 4 日 (04. 06. 2003) 全文	1-10
PX	CN, A 1435420 (天津药物研究院). 2003 年 8 月 13 日 (13. 08. 2003)全文	1-10
PX	CN, A, 1396170 (江苏正大天晴药业股份有限公司) 2003 年 2 月 12 日 (12. 02. 2003) 全文	1-10

 其余文件在 C 栏的续页中列出。 见同族专利附件。

* 引用文件的专用类型:

“A” 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

“B” 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利

“L” 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

“X” 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性

“&” 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期 09. 4 月 2004 (09.04.2004)	国际检索报告邮寄日期 15 · 4 月 2004 (15 · 04 · 2004)
国际检索单位名称和邮寄地址 ISA/CN 中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088) 传真号: 86-10-62019451	受权官员  电话号码: 86-10-62085253

C(续). 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
X	CN, A, 1330547 (吉里德科学公司(美国)) 2002 年 1 月 9 日 (09.01.2002) 说明书第 3 页至第 6 页第 15 行, 第 17 页第 9 行至第 25 页第 10 行, 实施例 1, 10; 权利要求。	1-10
X	WO, A 9904774 (吉尔利德科学股份有限公司等(美国)) 1999 年 2 月 4 日 (04.02.1999) 全文	1-10
A	CN, A, 1374314 (上海仲夏化学有限公司) 2002 年 10 月 16 日 (16.10.2002) 全文	1-10

国际检索报告
关于同族专利成员的情报

国际申请号
PCT/CN03/00949

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利成员		公布日期
CN1330547 A	09-01-2002	WO	0035460 A	22-06-2000
		EP	1140114 A	10-10-2001
		AU	2361300 A	03-07-2000
		CA	2355239 A	22-06-2000
		BR	9916820 A	30-10-2001
		JP	2002532429T T	02-10-2002
		TR	200101746T T	21-12-2001
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9904774 A	04-02-1999	ZA	9806614 A	27-01-1999
		AU	8660998 A	16-02-1999
		CN	1251592 T	26-04-2000
		EP	0996430 AB	03-05-2000
		TR	200000224T T	21-07-2000
		BR	9811552 A	29-08-2000
		JP	2001512712T T	28-08-2001
		US	2002045599 A	18-04-2002
		CN	1347695 A	08-05-2002
		AU	747163 B	09-05-2002
		TR	200200117T T	21-06-2002
		US	6451340 B	17-09-2002
		TR	200200137T T	23-09-2002
		EP	1256585 A	13-11-2002
		EP	1256584 A	13-11-2002
		AT	228357T T	15-12-2002
		DE	69809749D D	09-01-2003
		DK	996430T T	10-03-2003
		PT	996430T T	31-03-2003
		SI	996430T T	30-04-2003

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.